

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.К. Сизенко, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Кислотоснижающий эффект ингибиторов протонной помпы: две стороны одной медали



С.М.Ткач

**Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) следует рассматривать как одно из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии XX века. ИПП не только позволили осуществлять эффективный контроль за повышенной желудочной секрецией и кислотозависимыми заболеваниями, но и прочно вошли в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие вылечивать большую часть хронических гастритов и пептических язв, а также, вероятно, предупреждать развитие дистальных раков желудка.**

ИПП вошли в клиническую практику более 20 лет назад, а на сегодняшний день их постоянно или периодически применяют приблизительно 5% населения развитых стран. В настоящее время эти лекарства стоят на первом месте среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Только в США в 2004 г. 65 млн пациентов потратили 7,7 млрд долларов на приобретение ИПП для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Ввиду своей высокой эффективности и безопасности некоторые из данных препаратов уже перешли в разряд безрецептурных.

Вследствие снижения цены, повышения доступности, малого количества побочных эффектов, ограниченности альтернативного лечения и включения в большинство национальных и международных консенсусов и клинических рекомендаций потребление ИПП во всем мире постоянно растет. Существуют эпидемиологические данные, подтверждающие избыточное потребление этих лекарств. Согласно большому популяционному исследованию, проведенному в Нидерландах, примерно 25% пациентов без показаний для поддерживающей терапии принимают ИПП в течение более чем 6 мес. Потому в настоящее время предметом горячих дискуссий являются все вопросы, касающиеся избыточного или необоснованного применения данных препаратов и потенциальной зависимости от них. К сожалению, накопившийся клинический опыт применения ИПП показал, что широкое, а подчас и необоснованное их использование может сопровождаться определенными негативными явлениями.

## Феномен рикошетной гиперсекреции

Некоторые критически настроенные авторы все чаще заявляют, что необоснованное применение этих лекарств может вызывать расстройство. Они подчеркивают, что больные, у которых предшествующие кислотозависимые симптомы исчезли в результате приема ИПП, тем не менее принимают их и дальше, несмотря на отсутствие показаний для продолжения такой терапии. Необоснованный первичный прием препаратов индуцирует возврат кислотозависимых симптомов, заставляя пациентов, у которых ранее показаний для применения ИПП не было, продолжать лечить вновь появляющиеся симптомы, что приводит к зависимости от ИПП.

В основе данного феномена лежит так называемая рикошетная гиперсекреция. Она определяется как повышение желудочной секреции выше уровня, который был до назначения антисекреторной терапии. Вследствие значительного повышения внутрижелудочного pH лечение ИПП приводит к гораздо большей концентрации циркулирующего гастрина. Он активирует рецепторы холецистокинина-2, расположенные на мембране энтерохромаффиноподобных клеток, приводя к высвобождению гистамина, который, в свою очередь, воздействует на H<sub>2</sub>-рецепторы париетальных клеток, стимулируя таким образом секрецию кислоты. Кроме того, гастрин также оказывает мощный трофический эффект на энтерохромаффиноподобные и париетальные клетки кислотопродуцирующей слизистой оболочки. Выраженные трофические эффекты индуцированной ИПП гипергастринемии были причиной серьезной обеспокоенности ученых при проведении ранних исследований безопасности препаратов на животных, так как у части крыс-самок на фоне длительной терапии омепразолом было отмечено развитие карциноидных опухолей кислотопродуцирующей слизистой желудка.

У людей вызванная ИПП гипергастринемия также приводила к развитию функциональных и гиперпластических морфологических изменений кислотопродуцирующей слизистой желудка. Еще в 1996 г. H. Waldum и соавт. сообщили, что на 14-й день после окончания 3-месячного курса лечения омепразолом в дозе 40 мг/сут кислотопродуцирующая способность желудка увеличилась на 50%. Исследования других ученых показали, что этот феномен также возникает после 2-месячного лечения ИПП и ограничивается H<sup>+</sup>-отрицательными пациентами. Такое возрастание кислотопродуцирующей способности желудка может сохраняться более 2 мес. Отсутствие данного феномена у H<sup>+</sup>-положительных пациентов может быть следствием выраженного обострения гастрита, которое снижает чувствительность париетальных клеток к стимуляции гастрином.

В одном из недавних рандомизированных плацебо контролируемых исследований С. Reimer и соавт. изучали, имеет ли возобновление гиперсекреции кислоты после отмены ИПП клиническое значение. 120 пациентов с отсутствием клинически значимых рефлюксных симптомов в анамнезе

двойным слепым методом были отобраны для 2-месячного лечения при помощи либо эзомепразола в дозе 40 мг/сут, либо плацебо. На протяжении 2-й, 3-й и 4-й недели после окончания лечения у 44% пациентов, получавших эзомепразол, появились клинически значимые кислотозависимые симптомы — изжога, кислая регургитация или диспепсия, в то время как у получавших плацебо они были отмечены только у 15% (p<0,001). Какова продолжительность этих симптомов, осталось невыясненным ввиду того, что они сохранялись и в конце 4-недельного периода наблюдения после прекращения лечения. Авторы предполагают, что этот феномен является клинической манифестацией возобновления гиперсекреции кислоты вследствие трофических эффектов гипергастринемии, индуцированной приемом ИПП, на кислотопродуцирующую слизистую желудка.

У больных ГЭРБ кислотозависимые симптомы обычно возникают вследствие повреждающего воздействия кислоты на слизистую пищевода. Тем не менее определенная степень гастроэзофагеального рефлюкса нередко наблюдается и у асимптомных пациентов. В таких случаях лечение ИПП и последующая их отмена приводят к повышению кислотности и объема рефлюктата, что может способствовать повреждению слизистой и появлению кислотозависимых симптомов. Они возникают обычно через неделю после прекращения приема препаратов, продолжаются как минимум в течение 4 нед и соответствуют модели гиперсекреции, возникающей после такого лечения. Кроме того, предполагается, что выраженное угнетение внутрижелудочной кислотности в течение приема ИПП может подавлять механизмы, защищающие пищевод от кислотного воздействия, или стимулировать механизмы, влияющие на повышенную чувствительность пищевода к кислоте.

## Клиническое значение необоснованной ИПП-терапии

Все вышеперечисленные данные не только представляют академический интерес, но и имеют существенное клиническое значение. Терапия ИПП на сегодняшний день часто назначается при различных диспепсических симптомах на том основании, что часть из них может быть вызвана кислотным воздействием и разрешаться на фоне такого лечения. Тенденция к все более свободному применению этих препаратов при диспепсии является следствием нескольких факторов — снижения обеспокоенности касательно потенциальных побочных эффектов, снижения стоимости и нехватки альтернативных методов лечения. Свободное назначение ИПП рекомендовано во многих национальных и международных руководствах по ведению больных диспепсией, основанных на «количестве нуждающихся в лечении» и экономическом анализе состояния здоровья. Вследствие этого значительная часть, если не большинство, пациентов на самом деле не имеют кислотозависимых симптомов, и, следовательно, настоящих показаний к применению этой терапии у них нет. Последняя информация о том, что ИПП могут провоцировать симптомы, которые призваны лечить, означает, что свободное назначение этих препаратов, вероятно, будет приводить к тому, что больные без предшествующей необходимости в данной терапии будут нуждаться в дальнейшем периодическом или долгосрочном лечении ИПП. Также существует вероятность, что лечение рефлюксных симптомов незначительной выраженности при помощи этих препаратов может усиливать тяжесть ГЭРБ и приводить к увеличению необходимости в долгосрочной терапии. Поэтому необходимо провести дополнительные контролируемые исследования, чтобы определить, в каких случаях ранняя терапия незначительных рефлюксных симптомов при помощи ИПП способна приводить к утяжелению природного течения ГЭРБ.

## Возможные пути решения проблемы

Таким образом, исследования последних лет ставят под сомнение существующую привычку свободного назначения ИПП. По мнению многих авторов, в существующих схемах назначения этих препаратов должно быть рассмотрено значительное количество изменений, которые включают следующее.

Во-первых, нужно приложить усилия для ограничения широкого использования терапии ИПП, за исключением тех случаев, когда ИПП явно показаны и сразу приводят к улучшению состояния пациента. Конечно, лицам с рефлюксными симптомами, сопровождающимися эндоскопической картиной эрозивного эзофагита или выраженным кислотным воздействием на пищевод, применение ИПП показано.

Если же планируется лечение необследованных больных, то ИПП должны применяться только при наличии явных симптомов изжоги и кислотного рефлюкса. Необходимо обратить внимание на то, что терапия ИПП дает весьма незначительный эффект у пациентов с эпигастральным болевым синдромом, свидетельствующим о функциональной диспепсии.

Во-вторых, в случаях проведения ИПП-теста для клинической диагностики ГЭРБ, по-видимому, следует рекомендовать не классическое 2-недельное применение ИПП, а более короткий, 1-недельный, курс приема, что может существенно снизить вероятность индуцирования гиперацидности и появления ассоциированных симптомов в тех случаях, если тест с ИПП будет отрицательным.

В-третьих, новые полученные данные подтверждают рекомендуемую в настоящее время стратегию «снижающего» (step-down), а не «повышающего» (step-up) подхода для лечения пациентов с ГЭРБ. Кроме того, при терапии ИПП больше усилий должно быть направлено на модификацию факторов образа жизни, способствующих развитию болезни, и применению более мягких препаратов, таких как антациды и альгинаты. К сожалению, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов также вызывают возникновение симптомов у ранее асимптомных лиц, несмотря на то что длительность таких симптомов короче, чем после приема ИПП.

Следует сказать, что лечение ГЭРБ путем глубокого подавления секреции кислоты вряд ли можно считать идеальным ввиду того, что гиперсекреция не является первичным, лежащим в основе заболевания нарушением. Секреция кислоты у большинства пациентов с ГЭРБ не повышена, а кислотоподавляющая терапия делает ее патологически низкой. Естественно, недопустимо лечить одну патологию путем создания другой, как это было в случае лечения язвенной болезни в течение многих лет до открытия инфекции H. pylori. Поскольку патофизиология ГЭРБ в первую очередь касается дисфункции нижнего пищеводного сфинктера, дальнейшие исследования должны быть переориентированы на усиление его тонуса и восстановление устойчивости гастроэзофагеального барьера, а не только на подавление секреции кислоты. В связи с этим в последнее время резко вырос интерес к новым агонистам β-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, в частности баклофену, которые способны снижать количество спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и демонстрируют эффективность, сравнимую с таковой ИПП. Эти препараты уже достигли стадии клинических испытаний.

Безусловно, было бы лучше применять препараты, которые бы не только контролировали кислотозависимые симптомы на протяжении всего лечения, но и не усиливали их или даже уменьшали после его прекращения. Известно, что антагонисты гастриновых рецепторов угнетают секрецию кислоты вследствие блокады трофического влияния гастрина. Однако использование таких препаратов в качестве монотерапии имеет ограниченную эффективность ввиду того, что их способность к подавлению кислоты меньше, чем у ИПП. Тем не менее совместное использование ИПП с антагонистом гастриновых рецепторов у экспериментальных животных продемонстрировало эффективность данной комбинации в предотвращении восстановления гиперсекреции кислоты. Возможно, демонстрация клинической значимости восстановления кислотной гиперсекреции приведет к возрождению интереса к такому лечению.

## Заключение

Таким образом, проведенные исследования обращают внимание на тот факт, что рикошетная гастрининдуцированная гиперсекреция кислоты является клинически значимым слабым местом в механизме действия ИПП. Это означает, что ИПП в процессе лечения кислотозависимых заболеваний могут усиливать лежащий в их основе патологический процесс, который начинает манифестировать после окончания терапии. Поскольку пациенты часто расспрашивают врачей о безопасности и вероятности побочных эффектов при лечении ИПП, сейчас, когда уже продемонстрировано, что восстановление кислотной секреции приводит к развитию кислотозависимых симптомов, врачи обязаны информировать об этом больных, а сами должны более тщательно рассматривать показания для назначения этой высокоэффективной группы препаратов.

Список литературы находится в редакции.

